

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

70

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marguerite KLEIN

Née le 28 juin 1914, à Paris

Action bactéricide des Métaux

Président : M. L. TANON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marguerite KLEIN

Née le 28 juin 1914, à Paris

Action bactéricide des Métaux

Président : M. L. TANON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIÈRE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale		MONDOR.
Anatomie pathologique		LEROUX.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée		Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		CHIRAY.
Clinique médicale		ABRAMI.
		FIESSINGER.
		LOEPER.
		RATHERY.
		LEREBoullet.
		NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance		LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants		GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux		CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses		GOSSET.
Clinique chirurgicale		GRÉGOIRE.
		LENORMANT.
		VELTER.
Clinique ophtalmologique		CHEVASSU.
Clinique urologique		COUVELAIRE
		JEANNIN.
Clinique d'accouchements		LÉVY-SOLAL.
		MOCQUOT.
Clinique gynécologique		OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale		LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique		Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale		M. VILLARET.
Clinique propédeutique		TROISIER.
Clinique de la tuberculose		MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		LAUBRY.
Clinique de cardiologie		Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie		N...
Assistance médico-sociale		HAZARD.
		MULON
Professeurs sans chaire		OLIVIER.
		SANNIÉ.
		VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE.....Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY..... Pathologie médicale.
BERNARD Etienne.Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) Hydrologie.
BONNET..... Bactériologie.
BOULANGER.. Chimie.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BROUET..... Pathologie médicale.
BULLIARD.... Histologie.
CACHERA..... Pathologie médicale.
CORDIER..... Anatomie.
COSTE..... Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger). Urologie.
DELARUE Anatomie pathologique.
DELAY Pathologie médicale.
DEGREZ (H.).. Physique.
DESOILLE.... Médecine légale.
DIGONNET.... Obstétrique.
DOGNON..... Physique.
FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
cale.
GALLIARD....Parasitologie.
GARCIN.....Pathologie médicale.
M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
GIROUD..... Histologie.
HAGUENAU... Pathologie médicale.
HALPHEN.... Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON.... Hygiène.
LACOMME.... Obstétrique.
LANTUÉJOL. Obstétrique.
LAVIER..... Parasitologie.
LELONG..... Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LENÈGRE Pathologie médicale.
M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
MARCHAL Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET... Pathologie médicale.
MOUQUIN.... Pathologie médicale.
PATEL Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
RENARD.....Ophtalmologie.
RICHET..... Physiologie.
SÈNÈQUE.... Pathologie chirurgicale.
SICARD Pathologie chirurgicale.
SOULIE Pathologie médicale.
SUREAU..... Obstétrique.
TURPIN..... Pathologie médicale.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
GUÉNIOT..... Obstétrique.
HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN..... Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
LE LORIER..... Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
PIÉDELIÈVRE.. Médecine légale.
VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.....		BROCQ	
CATHALA.....		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER...	
CHEVALLIER...		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.) ...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY.....	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A MON FRÈRE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. TANON

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de
cette thèse, nous guider de ses conseils et
nous a fait le très grand honneur d'en
accepter la présidence.*

A MES MAITRES DES HÔPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET

MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER

MONSIEUR LE DOCTEUR CATHALA

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR BOPPE

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUCHET

MONSIEUR LE DOCTEUR DESNOYERS

MONSIEUR LE DOCTEUR FAROY

A MES MAITRES DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE

Action bactéricide des Métaux

Introduction.

Raulin avait déjà remarqué, en 1870, la difficulté qu'on éprouvait à faire proliférer une culture d'*aspergillus niger* dans des vases d'argent, et l'attribuait à une action de destruction qu'il calcule, d'après ses expériences, être de l'ordre du 1.500.000^e.

Plus tard, les travaux d'un dentiste, Miller, puis ceux de Behring, font connaître le rôle antimicrobien de certains métaux, en particulier du cuivre et de l'or.

Un botaniste, Naegeli, dans une œuvre posthume publiée en 1893 par Schwendter, fait une étude plus complète des curieuses propriétés des métaux sur la croissance et la vitalité des algues spirogyres. Il propose le terme de « pouvoir oligodynamique » pour les désigner.

A la même époque, en 1892 et 1895, et indépendamment de celles de Naegeli, les expériences de Vincent portent plus spécialement sur les microbes. Des propriétés bactéricides des métaux, l'auteur tire une utilisation pratique pour la stérilisation de l'eau qu'il soumet au Ministère de la Guerre.

Depuis lors, nombreux sont les auteurs, Lakhowsky,

Fontès, Diénert et Etrillart entre autres, qui se sont intéressés à cette question et qui ont cherché tant à expliquer qu'à utiliser cette action bactéricide.

Nous nous sommes proposé de rapporter quelques-unes des expériences qui démontrent l'existence de l'action bactéricide des métaux.

D'étudier les principaux facteurs qui peuvent l'influencer.

De rappeler les principales théories formulées pour expliquer le mécanisme de cette action bactéricide.

De passer en revue les principales applications pratiques qu'on a proposé d'en tirer.

Principales expériences montrant l'action bactéricide des métaux.

Raulin a montré qu'une dilution extrêmement faible de nitrate d'argent, à $1/1.500.000^e$ pouvait provoquer un arrêt de germination des spores d'*aspergillus*.

Miller a été amené à étudier le rôle bactéricide de l'amalgame de cuivre et des feuilles d'or dans leur application au traitement des dents cariées.

Les expériences de Naegeli portent sur les algues spirogyres, et sont faites avec un fil d'argent ou avec un moreeau de cuivre. Il suffit d'une solution au cent millionième de nitrate d'argent pour provoquer l'apparition de formes de souffrance chez les spirogyres. Une partie de cuivre pour cent millions de parties d'eau provoque leur mort.

Naegeli oppose l'action des solutions concentrées de sels métalliques qui provoquent ce qu'il appelle la « mort ordinaire » par action chimique avec perte de turgescence de la cellule, à l'action des solutions très diluées qui provoquent la « mort extraordinaire » sans perte de turgescence de la cellule, par « action oligodynamique ».

Le même auteur montre comment cette action du métal passe dans l'eau qui l'a contenu, se manifeste encore un certain temps après qu'il en a été retiré, et peut même être transmise par le verre qui a contenu cette eau « activée » lorsqu'après l'avoir vidé, on l'emplit à nouveau d'eau distillée qui n'a pas eu de contact avec le métal.

Vincent fait porter ses recherches sur des pièces de métal. Il ne trouve de flore microbienne que sur 1/10 des pièces examinées. Cette flore est composée en majeure partie de microbes de la suppuration : staphylocoques, streptocoques, pyogènes. Hubener, examinant également des pièces de monnaie, fait remarquer la rareté des colibacilles alors qu'on les trouve si facilement sur les autres milieux.

Vincent inocule des cultures dans des milieux nutritifs où sont placées des pièces de métal. La culture est difficile à obtenir, surtout en présence de pièces d'argent ou de bronze, elle est chétive lorsqu'elle pousse.

Sur des pièces, stérilisées au préalable, l'auteur dépose des cultures de bacilles pathogènes. Après un temps variable avec la nature du métal et la température à laquelle l'expérience est faite, on note la diminution de vitalité puis la mort des microbes. Les staphylocoques et le bacille de Löffler, ainsi que les microbes à spores, sont les plus résistants : le bacille tétanique reste virulent après 10 jours de contact. Le bronze et l'argent ont une action bactéricide plus marquée que l'or.

Messerschmidt, Thiele et Wolf, utilisant des métaux

chimiquement purs, constatent qu'ils sont nettement moins actifs que les métaux industriels ou les alliages métalliques.

De nombreux auteurs se sont intéressés à l'action bactéricide des métaux. Parmi toutes les recherches que cette question a suscitées, nous citerons celles de Lakhovsky, dans ses études sur les circuits oscillants dans les cellules ; et l'intéressante étude publiée tout récemment par M. Michaeloff qui, s'inspirant des travaux de Vincent, compare le rôle du métal et celui du papier-monnaie dans la propagation des germes pathogènes.

Le *pouvoir bactéricide des divers métaux* actifs a été découvert peu à peu. Raulin montre l'action bactéricide du nitrate d'argent, puis Miller celle de l'or et du cuivre, et Naegeli celle de l'argent métallique. Vincent ajoute à ces métaux le bronze et Diénert le zinc. Behring étudie l'action bactéricide du nickel et de l'arsenic, Fontès celle de l'étain, Saxl celle du mercure, sous forme de sels, mais l'altérabilité de ce métal en rend l'étude difficile.

Plusieurs auteurs ont cherché à établir une classification des métaux suivant leur pouvoir bactéricide. D'après Bitter, puis Christian, le cuivre aurait l'action la plus forte, à sa suite viendrait l'argent, l'or et le nickel. Une classification toute différente a été faite plus récemment par Nadson et Stern. Elle est basée sur le poids atomique des métaux : plus celui-ci est élevé, plus le rayon d'action du métal serait étendu.

La *sensibilité des bactéries* à l'action des métaux est également différente suivant les espèces considérées. Vincent, comme nous l'avons déjà rapporté, a étudié la sensibilité des staphylocoques, des streptocoques, des pyogènes, du bacille de Löffler et du bacille tétanique, ce dernier étant le plus résistant.

Sauton, puis Krause portent leurs études sur le bacille de Koch ; Ficker, sur le vibrion cholérique.

Pilod et Codvelle utilisent leur unité de mesure OD du pouvoir oligodynamique pour comparer la sensibilité du colibacille, et des bacilles typiques et dysentériques à l'action bactéricide des métaux. D'après ces mesures, la sensibilité du colibacille, celle de l'Eberth, des paratyphus A et B et du Shiga serait à peu près du même ordre, tandis que le Flexner serait moins sensible.

Le bacille pyocyanique serait tout à fait réfractaire à l'action bactéricide des métaux. (Bechhold, cité par Doerr.)

Murto classe les microbes suivant leur forme : les moins sensibles seraient les mycobactéries puis les spirillacae, les cocci, enfin les bactériacae seraient les plus sensibles à l'action germicide.

Bail pensait que les germes gardant le Gram sont plus sensibles à l'action des métaux que les germes Gram négatifs ; ces conclusions ont été réfutées par Bechhold, puis Pilod et Codvelle. Bail pensait également que les germes pathogènes sont plus sensibles que les germes saprophytes, mais Doerr réfute cette opinion,

L'unité de mesure OD de Pilod et Codvelle représente le pouvoir antiseptique d'un métal qui, en

24 heures, tue 2 millions de colibacilles/cc. dans un litre d'eau distillée à 37° (cette quantité de colibacilles étant appréciée par rapport à celle qui reste vivante dans l'eau distillée dans les mêmes conditions).

Ces auteurs établissent une solution type titrée par néphélométrie.

Les travaux de Pilod et Codvelle résument tous les travaux antérieurs sur la question. Ils reprennent les premières expériences de Naegeli : « Dans un flacon de verre neutre contenant 200 cc. d'eau distillée, émergeons un fil d'argent pur ou une lamelle de cuivre. Après quelques jours de contact, sans modification apparente de la composition chimique, apparaissent des propriétés biologiques nouvelles, en particulier un pouvoir bactéricide assez élevé. Si on enlève le métal, l'eau ainsi « activée » conserve indéfiniment les propriétés acquises même quand elle est transvasée dans un récipient neuf. Bien plus, la paroi même du flacon où s'est opérée l'activation de l'eau par le métal manifestera, même après rinçage, un certain pouvoir germicide. » Les mêmes effets ou des effets comparables étant obtenus en utilisant d'autres métaux ou d'autres milieux, la gélose par exemple. De ces expériences, les auteurs tirent la définition du pouvoir oligodynamique : « Le pouvoir olygodynamique d'un métal est l'ensemble de propriétés biologiques que ce métal peut conférer au milieu dans lequel il est plongé ainsi qu'aux parois du récipient qui le renferme, par simple action de contact en dehors de toute réaction chimique apparente. »

Principaux facteurs pouvant influencer l'action bactéricide.

Envisageons d'abord le rôle des conditions chimiques : les expériences de Doerr ont montré que la simple exposition à l'air pendant un temps prolongé (16¼ jours au moins) d'une pièce d'argent rougie à la flamme et devenue ainsi inactive, pouvait lui rendre son activité.

L'action de l'air est due à ses composants, ainsi que l'ont démontré Sordelli et Wernicke, puis Wernicke, Dortzenbach et de la Barrera, et parmi ces composants, à l'oxygène et au gaz carbonique.

L'importance du *Gaz carbonique*, d'après ces auteurs, serait même plus grande que celle de l'oxygène. Cette opinion est très contestée.

Le rôle favorisant de l'*Oxygène* sur l'action bactéricide des métaux a été démontré par Doerr, Crede et Beyer, Süpfle : pour Pfeiffer et Kadletz, l'activité des métaux est gênée en anaérobie, pour Rankin, celle des métaux purs est impossible dans ces conditions. En effet, les pièces de métal débarrassées des oxydes et des carbonates formés à leur surface n'ont pas d'action en milieu anaérobie (Buschke, Jacobson et Klopstock).

Herzberg, attribuant l'action bactéricide des ions

métalliques à une action catalytique, soutient l'importance de la présence d'oxygène. Gottschalk pense même que l'oxygène agirait directement sur les germes.

Les agents oxydants jouissent de la même propriété favorisante (Ikeda, Buhrmann, Lieb). Ce serait particulièrement net pour l'eau oxygénée (Trebitsch).

Parmi les conditions physiques qui peuvent influencer sur l'action oligodynamique, le rôle de la *température* est particulièrement important, Naegeli avait déjà remarqué une augmentation du pouvoir oligodynamique en été. Vincent note que le bacille typhique est tué plus rapidement à la température de l'étuve qu'à froid. Nombre d'auteurs ont insisté sur l'importance de ce facteur, parmi eux nous citerons Israël et Klingmann. Le nouveau métal de Krause y est sensible également (Kourltz).

Cependant Miller a fait observer qu'à de hautes températures l'or perdait son pouvoir bactéricide. Il en est de même lorsque le métal est porté à une température voisine de celle de son point de fusion ou par ébullition répétée (Doerr). Cette dernière condition n'agit, d'après Kling, que si l'on se sert d'eau de vanne ou de Seine qui, au chauffage, donnent un précipité de carbonate de chaux lequel entraîne le métal dissout.

Au contraire, un chauffage rapide à la flamme, ou une température supérieure à 80° maintenue pendant 1 ou 2 heures, régénérerait le pouvoir bactéricide des métaux rendus inactifs (Carneiro Felipe et Th. Martins-Lockemann et Ulrich).

L'action de la *lumière* sur le pouvoir oligodynamique des métaux serait favorisante selon Drzewina et Bohn. Elle n'est pas reconnue par C. Felipe et Martins ni par Pilod et Codvelle. Ces auteurs, avec Bruni, reconnaissent cependant le rôle favorisant des *rayons ultra-violet*s.

L'influence du *temps de contact* du métal avec les bacilles sur lesquels il doit agir est démontré par la plupart des auteurs. Reprenant les conclusions de Vincent, Pilod et Codvelle notent : « Les propriétés bactéricides acquises par l'eau en contact avec un métal oligodynamique sont fonction de la durée de ce contact toutes choses égales d'ailleurs. » Le temps minimum nécessaire pour que l'action microbicide du métal ait pu se manifester est variable suivant l'espèce microbienne considérée. Pour Drzewina et Bohn un temps de contact très court serait suffisant ; pour Nadson et Stern les effets de l'action bactéricide seraient plus sensibles dans les 15 à 30 premières minutes de contact. Ces dernières opinions n'ont pas été retenues.

L'influence de la surface du métal agissant et surtout la proportion entre cette surface et le volume d'eau contenant les germes sur lesquels le métal doit agir, a été étudié par Israël et Klingmann puis par Streck-Supfle-Gottschalk. C'est l'importance de ce facteur qui a conduit Krause à l'utilisation d'un métal à très grande surface fait d'argent soufflé à structure sub-microscopiquement lamellaire : l'argent catadyn. Avec ce métal le temps de contact nécessaire est réduit :

il est possible d'activer en 1 heure un volume d'eau qui n'aurait pu être activé qu'en plusieurs jours avec les métaux usuels. Degkwitz cependant, à la suite de ses expériences sur ce métal, pense qu'il n'y a pas proportion absolue entre la diminution du temps de contact nécessaire et l'augmentation de la surface du métal.

L'état d'agitation du milieu rend l'activation plus rapide (Pilod et Codvelle).

Pour Nadson et Stern qui basent sur ce fait leur classification des métaux, ainsi que pour Drzewina et Bohn, l'action bactéricide serait fonction de la masse. Cette opinion est controuvée par M. et Mme Wollmann.

De même, la forme du dispositif métallique a peu d'influence sur le pouvoir bactéricide (Lasseur et ses collaborateurs).

Par contre l'influence de la concentration en germes du milieu est importante (Naegeli-Laubenheimer-Natonek et Raimann-Shioppa). Le métal n'agit pas si les germes sont en trop grand nombre.

Les corps dissous et parmi ceux-ci les sels minéraux surtout, influencent l'action bactéricide, au moins suivant l'opinion de la plupart des auteurs, les résultats étant souvent contradictoires sur cette question. Pour Bullot, cité par Spiro, la solubilité des métaux est changée par leur présence : Saxl pense qu'elle est augmentée. Doerr puis Leitner démontrent que la présence de chlorure de sodium a une action empêchante qui croît avec la concentration de sel présent

jusqu'à un maximum au delà duquel les quantités de sel surajoutées augmentent au contraire l'action bactéricide. Ils ont établi des courbes d'activité semblables pour les autres chlorures. La présence de quantités minimales de ClNa dans le milieu de culture pouvant également jouer un rôle favorisant.

Leitner établit que l'action des sels dissous repose sur leur influence sur la solubilité du métal et entraîne une augmentation ou une diminution de pouvoir germicide selon le nombre des ions métalliques dissociés, conformément à la loi des masses. Il reprend cette question avec Nikolaus en 1930 ; les électrolytes auraient une double action : ils se combinent au métal et peuvent former un sel insoluble ou difficilement soluble, ils forment avec le métal un sel complexe et diminuent le nombre d'ions métalliques libérables. Enfin certains électrolytes diminuent le pouvoir d'adsorption des germes tandis que d'autres peuvent l'augmenter.

La présence de bases ou d'acides aurait peu d'influence sur l'action bactéricide (Gottschalk). D'autres auteurs ne partagent pas cette opinion :

— Pour Leitner et Nikolaus les acides ont un rôle empêchant ;

— Pour La Cava l'activité serait plus grande en milieu acide qu'en milieu alcalin ; Andersen est de l'opinion opposée

— Le traitement des métaux par l'ammoniaque et par l'acide azotique leur fait perdre leur pouvoir bactéricide (C. Felipe et Martins).

— Au contraire pour Doerr et Supfle les métaux rendus inactifs peuvent récupérer leur activité par un contact même bref avec des acides très dilués et fortement dissociés.

Ikeda, avec le plus grand nombre d'auteurs conclut à l'indifférence du ph.

La présence de substances organiques en *solution vraie* n'est ni favorisante, ni empêchante (Pilod et Codvelle).

Mais la présence de *substances colloïdales*, ainsi que l'avait déjà noté Naegeli, fait perdre aux métaux la majeure partie de leur activité (Leitner et Nikolaus, M. et Mme Wollmann-Ikeda).

Il en est de même de la présence de *corps adsorbants* : le sable (Diénert), le charbon activé ou le calcaire siliceux (Kling), le coton hydrophyle, la bougie Chamberland (Pilod et Codvelle).

L'électrolyse active le métal placé à l'anode (Fischer et Kruse-Buhrmann-Lieb).

Un fait remarquable, mis en évidence par Drzewina et Bohn ainsi que par Pilod et Codvelle, est l'antagonisme qui existe entre certains métaux en particulier entre les métaux fortement oligodynamiques et ceux qui le sont peu : par exemple le plomb gêne l'action bactéricide du cuivre, l'étain celle de l'argent. Au contraire l'addition de certains métaux multiplie leurs pouvoirs bactéricides.

Une eau « activée » conserve ses propriétés oligodynamiques après la soustraction du métal qui l'a activée. Si cette eau est pure et si elle est placée dans

un flacon à surface d'adsorption réduite, elle peut conserver ses qualités indéfiniment. La température et la lumière n'agissent pas sur elle ; mais la présence de pseudo-solutions colloïdales ou celle de corps inertes en suspension ainsi que les surfaces adsorbantes, détruisent le pouvoir oligodynamique (Pilod et Codvelle).

Hypothèses émises pour expliquer l'action bactéricide des métaux.

Des hypothèses diverses invoquées par les différents auteurs, nous ne rapporterons ici que les plus importantes et nous les classerons, de même que Lasseur et ses collaborateurs, en deux catégories tout à fait arbitraires : les hypothèses chimiques d'une part et les hypothèses physiques d'autre part.

Les *hypothèses chimiques* sont celles qui rallient les opinions de la majorité des auteurs qui pensent à la suite de Raulin et de Vincent à l'action de corps solubles (Sauton-Behring-Lohner-Salus-Doerr, etc...), mais le mécanisme d'action envisagé est différent suivant les auteurs. Pour Naegeli comme pour Miller, il se formerait une substance soluble à la surface du métal.

L'action bactéricide reposerait :

— Sur la solubilité du métal lui-même (Spiro-Bechhold).

— Sur l'action des sels métalliques en grande dissolution (Messerschmidt-Acel-Doerr-Laubenheimer-Graefin von Linden-Haendel et Segall).

— Sur l'ionisation du métal (Salus-Wernicke et

Modern-Schumacher-Herzberg-Dortzenbach et de la Barrera).

— Sur la dissolution et l'ionisation (Sordelli et Wernicke-Wernicke et Modern-Kling) (L'eau activée contient en solution à l'état d'ions au moins 0,0005 mg. d'argent par centimètre cube (Wernicke et Modern).

— Sur la dissolution et la diffusion (Lohner).

— Sur la formation de complexes d'ions (Spiro).

Selon Andersen une concentration ionique minima de $0,16 \times 10^{-11}$ en argent, serait encore suffisante à condition qu'il y ait présence d'argent *non dissocié* pour maintenir cette concentration.

Pour la plupart des auteurs, entre autres : Paul et Kronig-van Neergaard-Freundlich et Sollner-Lockemann et Ulrich, l'action bactéricide dépend de la dissociation des sels métalliques et de la concentration en ions métalliques.

« Les sels qui se dissocient sans libérer l'ion métallique, celui-ci restant en combinaison, ont un pouvoir antiseptique très faible. » (Doerr et Berger).

La Cava pense qu'il n'y a pas d'action oligodynamique à proprement parler, ce qui a été appelé ainsi pouvant se décomposer en deux valeurs :

— le pouvoir de solubilisation du métal dans le milieu qui le contient ;

— le pouvoir bactéricide qui est la possibilité de pénétrer à l'intérieur du protoplasme de la cellule.

D'après Liese et Mendel l'ion métallique libre est fixé à la surface de la cellule par un phénomène phy-

sique d'adsorption. Pour Mittelbach, puis pour Vignati et Schnabel ce phénomène est réversible et il faut qu'il y ait fixation de l'ion métallique sur les substances albuminoïdes pour provoquer la mort de la cellule, but de l'action bactéricide.

Schumacher attribue aux ions métalliques le rôle de « transporteurs d'oxygène ». Pour Herzberg il y a action catalytique du métal et il divise cette action en deux stades :

1^o ionisation du métal et fixation des ions à la surface des bactéries ;

2^o activation des molécules d'oxygène par les ions adsorbés.

L'action bactéricide de l'ion métallique résulterait selon Buschke, Jacobson et Klopstock d'une combinaison avec les substances albuminoïdes et d'une catalyse d'oxygène avec déshydratation secondaire de la cellule sur laquelle porte cette action.

Les *hypothèses physiques* sur le mécanisme de l'action bactéricide n'ont été formulées qu'à la suite des travaux de Saxl qui a, le premier, rejeté les hypothèses purement chimiques et rénové ainsi le problème de l'action oligodynamique. Ses travaux ont servi de point de départ à de nombreuses controverses et ses conclusions ont été combattues par la plupart des auteurs. Pour Saxl la dissolution du métal serait liée à l'apparition d'un phénomène électrique ou d'une énergie physique de nature inconnue, peut-être analogue aux rayons X, transmise par l'air, d'où possibilité d'action bactéricide à distance ou d'action « éloignée ».

Lohner invoque l'action de radiations analogues aux rayons cathodiques. Nadson et Stern pensent à la possibilité d'une action bactéricide due à un phénomène se rapprochant de celui des rayons X secondaires, le rôle principal et même exclusif étant celui des électrons secondaires : les métaux bombarderaient d'électrons les cultures de microbes sur lesquelles on les fait agir.

Les rayons X renforcent d'ailleurs l'action oligodynamique.

Le rayonnement serait émis par les métaux sous l'influence de la radioactivité du milieu ambiant.

Applications pratiques tirées de l'utilisation de l'action bactéricide des métaux.

On a cherché dans plusieurs domaines à utiliser l'action oligodynamique des métaux. Nous écarterons tout d'abord ce qui concerne l'action des métaux à l'état de dispersoïdes qui est très différente de l'action oligodynamique.

Plusieurs auteurs ont cherché à utiliser l'action oligodynamique pour la fabrication de vaccins. Laubenheimer, qui, le premier, a donné cette direction à ses recherches, prépare des toxines atténuées ; toxines tétanique et diphtérique et même endotoxine dysentérique, par l'action de l'argent colloïdal pour la première, et par le cuivre métallique. Il obtient l'immunisation du chien pour la dysenterie.

Laubenheimer prépare sur ces principes des sérums anti-typhiques, anti-paratyphiques et anti-dysentériques par action :

— de l'argent métallique sur le bacille d'Eberth et obtient ainsi une substance immunisante peu toxique,

— du cuivre métallique sur le paratyphus B et les dysentériques. Il pourrait faire augmenter le taux d'agglutination du sérum pour la dysenterie.

Uglowa, à la suite de Popow et Kamenewa, reprend ces essais et prépare des vaccins suivant les mêmes principes.

Mais les essais d'atténuation de toxines et de préparation de vaccins ou d'anti-toxiques par ce procédé sont restés jusqu'à présent sans sanction pratique. Leur action n'est pas aussi constante et leur toxicité reste peu différente de celle des vaccins préparés suivant le procédé habituel.

Pfab utilise des lamelles d'argent pour les soins des brûlures ou des plaies à cicatrisation lente.

Cependant, le domaine dans lequel, jusqu'à présent, l'action oligodynamique a trouvé le plus d'utilisation est la stérilisation de l'eau.

Vincent, en 1894, déjà, avait proposé au Ministère de la Guerre d'utiliser l'argent pour épurer les eaux de boisson. Il se servait de réservoirs à parois argentées pourvus d'agitateurs recouverts également de lames d'argent.

Saxl, en 1917, remet en valeur l'intérêt pratique de la question et propose d'utiliser le pouvoir microbicide du cuivre et du mercure en plus de celui de l'argent. Un flacon activé par un fil d'argent après une heure de contact lui permet de stériliser ultérieurement, en 8 heures, toujours en présence du fil, une eau peu souillée. Mais les résultats obtenus sont encore incertains et irréguliers.

Kraemer fait des essais de stérilisation d'eau, filtrée au préalable, par le cuivre.

Streck pense que les germes ne sont pas tués par

l'action des métaux, qu'ils perdent seulement leur vitalité et leur pouvoir de reproduction et qu'ainsi l'utilisation de l'action oligodynamique pour la stérilisation ne serait pas possible ; Vignati et Schnabel prouvent que les microbes même s'ils n'ont subi l'action du métal qu'en petite quantité ou durant un temps très court, ont cependant perdu certains de leurs caractères différentiels (pour le colibacille, par exemple, la faculté de faire fermenter le glucose et le lactose) et ne peuvent plus donner de culture semblable à celle de la souche initiale dont les caractères restent déviés.

Diénert et Etrillart proposent de stériliser l'eau à l'aide de sable argenté. Ils spécifient le pouvoir de retardement du sel marin : l'eau à épurer ne devra pas en contenir plus de 0 gr. 200/litre. L'eau épurée passera à travers une couche de sable ordinaire qui retiendra le métal ; les traces de métal que contient cette eau sont si faibles qu'elles n'ont aucun inconvénient hygiénique, mais l'eau ne présentera ainsi ni goût, ni odeur désagréables. Le grand inconvénient de ce procédé est la cherté de son prix de revient qui en rend l'utilisation sur une grande échelle impossible.

Lakhovsky s'est également intéressé à cette question et a proposé successivement plusieurs dispositifs : des spires d'argent plongées dans l'eau à épurer ; puis des électrodes en cuivre dans lesquelles il fait passer un courant ; enfin un appareil à électrolyse comportant des lames d'argent.

Krause a préparé un nouveau métal oligodynamique

à surface énorme fait d'argent soufflé à structure sub microscopiquement lamellaire qu'il nomme « argent-catadyn » et dont le pouvoir oligodynamique a été étudié par Degkwitz. Ce métal doit avoir un support convenable suivant les formes d'application ; il peut être utilisé soit directement, soit incorporé à un filtre Berkefeld dont il prolongerait indéfiniment l'action épurante. Ce procédé Katadyn peut être appliqué à des installations importantes : bassins de réception, filtres dégrossisseurs.

Hock essaya d'utiliser ce procédé pour la stérilisation du lait mais il n'obtint pas de bons résultats.

Schioppa utilise l'argent-catadyn pour la stérilisation de l'eau : un contact de 1 à 2 heures est nécessaire et il ne faut pas que la concentration des germes dépasse 100.000 germes/cc.

Perini utilise l'eau catadynisée pour stériliser divers aliments : des fruits, des coquillages, et surtout des huîtres. Le temps de contact nécessaire est de 8 heures. Il n'y aurait pas l'altération de goût que donne la méthode à base de chlore et il n'y aurait aucun inconvénient au séjour prolongé des huîtres dans l'eau activée. Cependant la grande durée de contact nécessaire rend cette utilisation peu pratique.

Pilod et Codvelle reprennent la question en 1932. Ils fixent une unité de mesure OD du pouvoir oligodynamique et insistent sur le pouvoir empêchant des substances adsorbantes. Pour eux la lenteur et la variabilité de l'action bactéricide des métaux en rendant l'usage difficile pour la stérilisation des eaux de

boisson, ils ne s'en servent que pour les eaux peu souillées de par leur origine comme les eaux de pluie ou les eaux de source. Pour ces auteurs l'action bactéricide des métaux pourra rendre des services si on l'utilise :

— pour la *conservation de l'eau* : emmagasinement d'eau de rivière dans des réservoirs ; conservation des eaux de pluie dans des citernes ; transport de provisions d'eau de boisson dans les « caisses à eau » à bord des navires.

— pour l'*épuration des eaux usées* : Laubenheimer stérilise en 14 jours dans une fiole argentée de l'eau du Neckar qui contenait 10.000 germes/cc. Diénert et Etrillart débarrassent en quelques heures de l'eau de Seine et de l'eau d'égoût des colibacilles qu'elles contenaient par l'action du sable argenté.

La pratique de cette dernière utilisation est cependant rendue difficile par la composition variable de ces eaux usées.

Conclusion

L'action bactéricide est une propriété importante des métaux. Mise en évidence par Raulin en 1870, étudiée par Naegeli et par Vincent, elle a fait l'objet d'un grand nombre de recherches et a été le sujet, en particulier, d'une étude très complète de Pilod et Codvelle, étude qui porte tant sur la théorie que sur l'utilité pratique de cette propriété des métaux.

Diverses théories ont été invoquées pour expliquer le mécanisme de l'action bactéricide des métaux. Après Saxl quelques auteurs dont Nadson et Stern ont pensé pouvoir l'attribuer à un phénomène physique lié à l'apparition d'une énergie ou d'un rayonnement analogues aux rayons X secondaires et qui seraient émis par les métaux. Mais ces hypothèses n'ont pas été retenues et la grande majorité des auteurs s'accorde pour faire reposer l'action bactéricide des métaux sur un phénomène d'ordre chimique : la mise en liberté des ions métalliques.

L'utilisation pratique de l'action bactéricide des métaux a été tentée dans divers domaines :

— pour la préparation de vaccins ou d'antitoxines
les méthodes basées sur l'utilisation de cette pro-

priété des métaux n'offrent pas d'avantages notables sur les méthodes usuelles de préparation.

— pour l'épuration des eaux de boisson, l'utilisation des métaux a été facilitée par la méthode katadyn et surtout par la possibilité de mesurer le pouvoir oligodynamique des métaux employés grâce à l'unité de mesure fixée par Pilod et Codvelle.

Ce procédé d'épuration rendra particulièrement service pour la conservation de provisions d'eaux de boisson.

— Pour l'épuration des eaux usées, l'utilisation de l'action bactéricide est intéressante, mais elle est rendue plus difficile par la fréquence des variations dans la composition de ces eaux.

Comme M. Michaeloff le démontre, il existe également un grand avantage dans l'utilisation des pièces métalliques en remplacement du papier-monnaie, ce dernier pouvant être bien plus aisément un agent de transmission des germes pathogènes.

Vu : le Président de thèse,
L. TANON.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Directeur de l'Ecole Normale Supérieure
chargé des fonctions
de Recteur de l'Académie de Paris,
CARCOPINO.

BIBLIOGRAPHIE

- ACEL. — Ueber die oligodynamische wirkung der Metalle (Biochemische Zeitschrift, band 112, 1920).
- ANDERSEN. — Ueber den einfluss von Metallsalzen auf die entwicklung der Bakterien (Zentralblatt für Bakterien origin, bd 105 u. 107, 1928).
- BECHHOLD. — Kolloid. Zeitschrift, 1919.
- BEHRING. — Ueber Desinfektion (Zeit. für Hygien u. Infekt. Krank., bd 9).
- BITTER. — Ueber das Absterben v. Bakt. (Zeit. f. Hyg., bd 69).
- BRUNI. — Annali d'igiene, n° 48, dec. 1938.
- BUHRMANN. — Beitrag z. Kenntnis der oligod. wirkung (Zeit. f. Hyg., bd 115).
- BUSCHKE, JACOBSON u. KLOPSTOCK. — Ueber das Wesen der oligod antibackt. Metalwirkung (Deutsche Med. Woch., 1928).
- BUSSON. — Ein beitrage z. Kenntnis der Lebensdauer v. B. Coli (Zent. f. Bakt. origin., bd 58).
- CHRISTIAN. — Desinfektion, bd IV,
- CREDE u. BEYER. — Silber u. Silbersalze (Leipzig, 1896).
- DECKWITZ. — Neue Wege z. Sterilisierung (Klin. Wechens., 19 feb. 1929).
- DIENERT. — Action du zine sur les microbes de l'eau (C. R. Ac. S., t. 136, 1903).
- DIENERT et ETRILLART. — Stérilisation de l'eau par les métaux (C. R. Ac. S., 1930).

- DOERR. — Zur Oligodynamie des Silbers (Bioch. Zeit., bd 106, 107, 113).
- DOERR u. BERGER. — Bioch. Zeitschrift, bd 131.
- DRZEWINA et BOHN. — C. R. Ac. S., 1926-1931.
- C. R. Soc. Biol., 1927.
- EICHBAUM. — Zentralblatt f. Bakt. origin., bd 126 (1932).
- V. ESMARCH. — Hyg. Rundschau, 1901.
- FALTA u. RICHTER-QUITTNER. — Bioch. Zeit., bd 115.
- C. FELIPPE et Th. MARTINS. — C. R. Soc. Biol., 1926, 1927, 1928.
- FICKER. — Ueber Lebensdauer u. Absterben v. Pathogenen Keimen (Zeit. f. Hyg., bd 29).
- FREUNDLICH u. SOLNER. — Zur Erklärung d. Oligod. wirkung (Bioch. Zeit., bd 28).
- FONTES. — Mem. Inst. Osw. Cruz, t. XX, 1927 (cité dans Bull. Inst. Past., 1928).
- GOTTSCHALK. — Ueber d. beeinfl. d. oligod. wirkung (Zent. f. Bakt. origin., bd 122-123).
- HAENDEL u. SEGALL. — Zur frage d. sogen. Oligod. wirkg (Zeit. f. Hyg., bd 97).
- HEISS. — Zur Olig. des Silbers (Bioch. Zeit., bd 290, 1937).
- HERZBERG. — Cité par Supfle dans Klin. Woch., 1929.
- HOCK. — Tierärztl. Rundschau, 1929.
- HOFFMANN. — Ueber d. Olig. wirkg v. Metalsalzen auf Bakt. (Zent. f. Bakt. orig., bd 114).
- HUBENER. — Inaug. Diss., Berlin, 1901.
- IKEDA. — Beitrag z. Studium n. olig. wirkg. (Zent. f. Bakt. origin., bd 136).
- ISRAEL u. KLINGMANN. — Virsch. Arch., bd 147.
- KLING. — Contribution à l'étude du pouvoir bactéricide de l'argent métallique (C. R. Ac. S., 1932, t. 194).
- KOURICH. — Ueber d. Kombinierung Keimdichter Filter mit Katadyn (Gas u. Wasserfach., n° 15, 11 April 1931).

- KRAEMER. — Amer. Journ. of Pharm.. t. 140 (1906).
- KRAUSE. — Neue Wege z. Wassersterilisierung (Munich, 1928).
- LA CAVA. — Asioni oliged. dei metalli sui batteri (Ann. d'igiene n° 41, 1931).
- LAKHOVSKY. — C. R. Ac. S., 1929. La Nature et ses merveilles (Paris, 1930).
- LASSEUR, PIERRET, DUPAIX et MAGUITOT, — Pouvoir bactéricide de l'argent métallique (Travaux du laboratoire de microbiologie, Fac. Nancy, 1932).
- LAUBENHEIMER. — Ueber d. Einwirkung v. Metallen u. Metallsalzen auf Bakt. u. Bakteriengifte (Zeit. f. Hyg., bd 92).
- LEITNER. — Zur Phaenomenologie d. Oligod. wirkg (Zent. f. Bakt. orig., bd 112).
- LEITNER u. NIKOLAUS. — Einfluss v. Elektolyten auf d. Bakteri. zide wirkg (Bioch., Zeit., bd 224, 1930).
- LIEB. — Ueber d. Verwendung d. Olig. wirkg d. Silbers (Arch. f. Hyg., bd 119, 1937).
- LIESE u. MENDEL. — Zur Theorie d. Sporendesinfektion mit Schwermetallsalzen (Zeit. f. Hyg., bd. 100-102, 1923).
- Grafin v. LINDEN. — Entwicklungshemmende wirkg v. Kupfer auf d. Wachstum v. Bakt. (Zent. f. Bakt. origin bd 87).
- LOCKEMANN u. ULRICH. — Ueber d. Keimtötungsvermögen d. komplexen Silberverbind. (Deutsche Med. Woch. 28 mai 1937).
- LOHNER. — Eine Metallionen wirkung (Klin. Wochens., n° 42, 15 oct. 1929).
- MILLER. — Ueber d. Antiseptische Eigenschaften einig. Goldpräparate (Deut. Odont. Gesels., 1889).
- MITTELBACH. — Zentralblatt f. Bakterien origin. bd 86.
- MESSERCHMIDT. — Das Desinfektionsvermögen d. Metalle (Zeit. f. Hyg. bd 82).
- MURTO. — Ueber d. Oligodynamie (Acta Soc. Med. fenn. Duodoc., 1930, analysé in Zent. f. die gesamte Hyg. bd 25, 25 juil. 1931).

NADSON et STERN. — Comptes Rendus Acad. Sciences t. 194, 1932.

— Zentralblatt f. Bakterien origin. bd 88, 1933.

NAEGELI. — Neue Denkschriften d. allg. Naturforsch. Gesels. bd 33, 1893.

NATONEK u. RAIMANN. — Ueber d. Antibakter. wirkung v. Münzen (Zeit. f. Hyg. bd 79).

v. NEERGAARD. — Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharmak. bd 100-108-110).

PEREIRA. — Action oligodynamique de l'argent (C. R. Ac. S. 1930).

PERINI. — Utilisation de l'eau catadynisée (Ann. d'igiene n° 46, 1936).

PFAB. — Oligodynamische wirkung d. Metalle (Munch. Med. Woch. 1928).

PFEIFFER u. KADLETZ. — Oligod. wirkung d. Metalle (Wien. Klin. Woch. 1917).

PILOT et CODVELLE. — Action du cuivre métallique sur les germes des eaux d'alimentation (C. R. Ac. S. t. 194, 1932).

— Action oligodynamique des métaux (Ann. d'Hygiène, nov. 1932).

RAULIN. — Etudes chimiques sur la végétation (Ann. Sciences Natur. 1870).

RANKIN. — Analysé in Zent. f. Bakt. ref. bd 48.

ROSENKRANZ. — Ueber d. praktische Verwertbarkeit d. oligod. wirkung (Arch. f. Hyg. bd 89).

SAUTON. — De l'action antiseptique de l'or et de l'argent (C. R. Soc. Biol. 1913).

SAXL. — Die Oligodynamische wirkung d. Metalle (Vienne 1924).

— Wien. Klin. Wochens. n° 23, 28, 31 ; 45, 46, 51.

SCHUMACHER. — Zur Chemie d. Desinfektion (Zent. f. Bakt. origin. bd 107).

SHIOPPA. — Annali d'igiene n° 46, 1936.

SORDELLI et WERNICKE. — Recherches sur l'oligodynamie (C. R. Soc. Biol. t. 35, 1921).

SPIRO. — Die Oligodynamie d. Kupfers (Munch. Med. Woch., 1915).

v. STRECK. — Hygienische Rundschau 1919, n° 20-21.

— Klinische Wochenschrift, 1929.

SUPFLE. — Munchner Mediz. Wochenschrift, 1920.

— Klinische Wochenschrift, 1929.

— Zentralblatt f. Bakterien origin. bd 89.

— Zentralblatt f. die gesamte Hygien bd 1.

THIELE u. WOLF. — Archiv. f. Hygien bd 34.

TREBITSCH. — Cité par Heiss in Bioch. Zeit. bd 290.

UGLOWA. — Archiv. f. Hygien bd 117, 1936.

VIGNATI u. SCHNABEL. — Beitrag z. Kenntniss d. Desinf. wirkung d. metallsalze (Zent. f. Bakt. origin. bd 109).

VINCENT. — Rapport au Ministre de la Guerre (1894).

— Sur les microbes existants à la surface des pièces de monnaie (Revue d'Hygiène 1895).

WERNICKE et MODERN. — Activité oligodynamique de l'eau produite par l'argent (C. R. Soc. Biol., t. 99, 1928).

WERNICKE, DORTZENBACH, de la BARRERA. — Action oligodynamique de l'argent (C. R. Soc. Biol., t. 96, 1927).

WOLLMANN (M. et Mme). — C. R. Soc. Biol., t. 108, 1931.

